

Aus der I. Medizinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. His).

Ein Fall von Insufficiencia polyglandularis mit Obduktionsbefund.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

VON

Marie Geschelin
aus Pawlograd (Rußland).

Tag der Promotion: 27. Februar 1914.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

Meiner Mutter
und
dem Andenken meines Vaters

Die Lehre von der inneren Sekretion ist jungen Datums. Claude Bernard war der erste, welcher im Jahre 1855 den Gedanken aussprach, daß die Drüsen nicht nur durch ihre äußere Sekretion wirksam sind, sondern auch durch besondere, ins Blut abgesonderte Produkte die Beschaffenheit des letzteren verändern können. Diese Absonderung wurde von ihm „Sécrétion interne“ genannt. Im Jahre 1869 stellte Brown-Sequard die Hypothese auf, daß alle Drüsen mit oder ohne Ausführungsgang an das Blut notwendige Substanzen abgeben, deren Fehlen zu krankhaften Ausfallserscheinungen führen kann. Erst 20 Jahre später gelang es ihm, diese Erkenntnis nutzbar zu machen und auf Grund experimenteller Untersuchungen der Therapie neue Wege zu weisen. Im Juni des Jahres 1889 berichtet Brown-Sequard in der Société de Biologie über Versuche, die er am eigenen Körper ausgeführt hatte. Er fand nämlich nach einer subkutanen Injektion von Hodensaft auffallende Zunahme der psychischen Kraft und der cerebralen Funktion. Die Lehre Brown-Sequards fand anfangs nur in Frankreich und England Anerkennung, die deutschen Aerzte traten ihr zuerst mit einer gewissen Skepsis entgegen. Hansemann vertrat einen ähnlichen Standpunkt, indem er einen physiologischen Einfluß der verschiedenen Körperzellen aufeinander annahm. Er bezeichnete diesen Einfluß als „Altruismus der Zellen“. Mit der Aufstellung der Lehre von der inneren Sekretion wurde der physiologischen

und klinischen Forschung ein neues, fruchtbares Gebiet eröffnet; viele krankhaften Störungen, früher unbekannter Aetiologie, dem Verständnis näher gebracht und die Therapie dieser Störungen in wirksame Bahnen geleitet. Im Laufe der Zeit wurde diese neue Erkenntnis von der ganzen medizinischen Welt angenommen. In dem Augenblick, in dem Claude Bernard die Aufmerksamkeit auf die innere Sekretion im allgemeinen lenkte, machte Thomas Addison Mitteilung von einem von ihm beobachteten Krankheitsbild, das er auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde mit der Zerstörung der Nebennieren in Zusammenhang brachte.

Nach diesem Vorgang Addisons begann nun eine Reihe von Gelehrten ihre Aufmerksamkeit den einzelnen Drüsen mit innerer Sekretion zuzuwenden; so beschäftigte sich W. Gull 1873, W. Orth 1877, Charcot 1879 mit einem Symptomenkomplex, der durch den Wegfall der Schilddrüsen-tätigkeit beim Menschen zustande kommt.

Allgemein bekannt und entsprechend gewürdigt wurde diese Erkenntnis erst durch die von Reverdin und Kocher im Jahre 1882/83 unabhängig voneinander veröffentlichten Schilderungen der nach Totalexstirpation der kropfig entarteten Schilddrüse von ihnen beobachteten Symptome. Dieses Krankheitsbild nannte Reverdin „Myxoedem postoperatoire“, Kocher „Cachexia strumipriva“. Rogowitsch erkannte im Jahre 1888, daß die Hypophyse nach der Thyreoidektomie eine progressiv fortschreitende Vergrößerung erleidet, welche hauptsächlich durch eine Volumenzunahme des Zellprotoplasmas zustande kommt. Diese Beobachtung wurde später von Hofmeister, Gley, Thaon, Lucien und Parisot bestätigt. Im Verlaufe der nächsten Jahre

machten verschiedene Forscher ähnliche dahingehende Versuche, die alle zu demselben Resultat führten. Aber auch für sie war das Verhalten der Hypophyse nur ein Nebenfund, da sie sich hauptsächlich mit der Schilddrüse beschäftigten. Nach den Experimenten über den Funktionsausfall der Thyreoidea wandte man sich den Symptomen zu, welche sich bei Wegnahme des Pankreas ergeben. Mering und Minkowski fanden, daß eine solche beim Hunde außer den Verdauungsstörungen alle Symptome eines schweren Diabetes mellitus zur Folge hat. Diese Entdeckung wurde durch zahlreiche Untersucher (Lépine, Hédon, Landmeyer, Selig, Rumboldt usw.) bestätigt. Die Beschäftigung mit den größeren Drüsen nahm die Gelehrten vorerst ganz in Anspruch; erst im Jahre 1892 veröffentlichte Pierre Marie seine Arbeiten über „Funktionsstörungen der Hypophysis“, deren Folge ein Syndrom ist, das er „Acromegalie“ benannte. Der von Pierre Marie beschrittene Weg wurde weiter verfolgt und im Jahre 1901 fanden Bartels und Fröhlich neben der Acromegalie noch ein anderes mit der Hypophysis in Zusammenhang stehendes Krankheitsbild, das sie als Ausfallserscheinungen der Sekretionsfunktion deuteten. Es handelt sich um die „Dystrophia adiposo-genitalis“ nach Bartels, die Fröhlich als „hypophysäre Fettsucht“ bezeichnete. Einen dritten Symptomenkomplex, der zu seinem größten Teil auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist, fanden im Jahre 1905 H.Claude und Gougérot und nannten ihn „Insuffisance pluriglandulaire“, jetzt unter dem Namen „Insufficiencia polyglandularis“ in der medizinischen Wissenschaft bekannt.

Wenden wir uns der ersten Form der Funktionsstörungen der Hypophyse, der Acromegalie zu. Sie ist charakterisiert

durch eine Vergrößerung der Extremitätenenden, durch Funktionsausfall der Sexualtätigkeit, durch Sehstörungen und Glykosurie. Der Begründer der Lehre von der Acromegalie nimmt Hypopituitarismus als Ursache an, während T a m b u r i n i und B e n d a die Erscheinungen der Acromegalie als das Resultat einer Hyperfunktion der Drüse, speziell des Vorderlappens erklären. Diese Theorie des Hyperpituitarismus hat neuerdings eine erhebliche Stütze dadurch gewonnen, daß es mehrere Male gelungen ist, durch partielle Exstirpation der Hypophysis einen überraschenden Rückgang der acromegalischen Erscheinungen hervorzurufen.

Ein ganz anderes Krankheitsbild bietet die zweite Form der Sekretionsstörungen der Hypophyse, die „Dystrophia adiposo-genitalis“. Wir beobachten eine starke Fettauflagerung, besonders an Brust und Bauch, Trockenheit und herabgesetzte Temperatur der Haut, trophische Störungen der Haare und Nägel und Hypoplasie des Genitales.

Differentialdiagnostisch käme die Dercumsche Krankheit, die ähnliche Erscheinungen zeigt, in Betracht. Hier findet sich die Fettanhäufung besonders an den Schultern, Oberarm und am Gesäß.

Im Gegensatz zur Acromegalie scheint der Dystrophia adiposo-genitalis eine Hypofunktion der Hypophysisfunktion zugrunde zu liegen. Gestützt wird diese Ansicht durch Experimente von C u s c h i n g, der einen ganz ähnlichen Symptomenkomplex herbeiführen konnte, wenn er bei jungen Hunden eine partielle Entfernung des Vorderlappens vornahm. Bei seinen in verschiedenen Richtungen angestellten Versuchen fand Cushing, daß der vordere Lappen der lebenswichtige Anteil des Organs ist, denn seine vollkommene Exstirpation

führte unbedingt den Tod herbei, partielle Entfernung aber hatte oben geschilderte Störungen zur Folge, während nach einer Wegnahme des Hinterlappens die Tiere noch monatelang, ohne irgendwelche Symptome zu zeigen, am Leben blieben. Zu ganz den gleichen Resultaten gelangten auch Biedl, Aschner, Borchard und Melchior durch ihre Versuche am Tier. Im Gegensatz hierzu hat Fischer neuerdings versucht, den Typus Fröhlich lediglich auf eine sekundäre Erkrankung als Folge einer Druckschädigung des Hinterlappens darzustellen.

Unser Thema ist die Beschreibung der dritten, noch am wenigsten aufgeklärten Form der Funktionsstörungen der Hypophysis, nämlich der *Insufficiencia polyglandularis*. Bei der *Insufficiencia polyglandularis* sind mehrere Drüsen erkrankt, und zwar ist im einzelnen Falle die Krankheitsursache der Drüsen immer dieselbe: So fanden Claude und Gougerot in dem von ihnen untersuchten Fall Tuberkulose, Ponfick und Gougerot in ihrem Fall aber Sklerose als Ursache. Das klinische Bild der Insuf. polygl. ist kein scharf umschriebenes. Die Hauptsymptome sind folgende: Ausfall der Menses und Konzeptionsfähigkeit bei Frauen, Verminderung der Potenz bei Männern, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Mattigkeit, Schlaflosigkeit, in anderen Fällen aber auch Schläfrigkeit. Soca hat z. B. in einem Falle, der ad exitum führte, eine sieben Monate lang dauernde starke Schläfrigkeit bemerkt. Im Gegensatz dazu beobachtete Cushing bei einem, im übrigen gleiche Symptome zeigenden Fall eine starke Schlaflosigkeit.

Ich möchte hier einige von den vielen in der Literatur veröffentlichten Fällen hervorheben, die meiner Ansicht nach mit

meinem später zu besprechenden Falle große Aehnlichkeit aufweisen und ihn von verschiedenen Seiten beleuchten.

Fall I. (E. Stumme, Archiv für klinische Chirurgie 1908.) Die 31jährige Patientin hat seit ihrem 15. Jahre regelmäßig menstruiert. Mit 17 Jahren bekam sie starke Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindelanfälle, Schweißausbrüche und Mattigkeit und bemerkte eine Abnahme der Sehkraft. Die Hände und Füße wurden dick und plump. An Wangen und Unterschenkeln wuchsen rauhe Haare und die Schamhaare breiteten sich langsam bis zum Nabel aus. Die Schilddrüse war leicht vergrößert, die Stimme rauh. Das Skelett erschien auf der Röntgenplatte etwas vergrößert, aber normal geformt. Die Operation ergab einen Tumor, der als Adenom erkannt wurde. Nach Entfernung desselben trat Besserung des Allgemeinbefindens ein.

Fall 2. (Stevens, Brit. med. journ. 1903.) Die 20jährige Patientin klagt seit 3 Jahren über intermittierende Kopfschmerzen und Abnahme der Sehkraft. Die Menses blieben seit der Zeit aus. Die Haut ist stark pigmentiert, die Nase ist verdickt, die Lippen sind wulstig, Hände und Füße breit, die Scham- und Achselhaare stark entwickelt. Bei der Sektion fand sich ein Rundzellensarkom, welches in der nach beiden Seiten tief usurierten Sella tursica lag und sich noch beträchtlich über diese hinaus erstreckte. Von der Hypophyse war nichts mehr zu erkennen.

Fall 3. (Buchowski, Deutsche med. Woch. 1909.) Der 19jährige Patient ist von kleinem Wuchs (132 cm) und hat dem Gesichte nach das Aussehen eines 13—14jährigen

Knaben. Das Gesicht, mit Ausnahme der Brauen, wie auch der ganze Truncus und die Extremitäten sind absolut haarlos, ebenso die Achselhöhlen. Penis, Scrotum und Testikel sehr klein, wie bei einem 5—6jährigen Knaben. Patient hatte niemals Erektionen und Libido sexualis. Panniculus adiposus, besonders der Bauchdecken, ist sehr entwickelt. Die Röntgenaufnahme zeigte Vertiefung und Vergrößerung der Sella tursica.

Fall 4. (B u c h o w s k i, Deutsche med. Woch. 1909.) Ein 17jähriges Fräulein konsultierte den Arzt wegen heftiger Kopfschmerzen und Erbrechen. Der Status lautete: Normaler Bau, blasse, trockene Haut, Pupillenreaktion normal, aber ausgesprochene bitemporale Haemianopsie. Das Fettpolster war an manchen Stellen (Bauch, Mammae) unverhältnismäßig stark entwickelt, was von dem kindlichen Gesichtsausdruck und dem kleinen Wuchs der Patientin (132 cm) besonders abstach. Andererseits wurde ein gänzliches Fehlen der Behaarung der Achselhöhlen, sehr dürrtige Behaarung des Mons veneris und Fehlen der Menses konstatiert. Sella tursica war vertieft und vergrößert.

Fall 5. (C u s h i n g, The Hypophysis cerebri 1910.) Die Patientin ist 23 Jahre alt. Mit 16 Jahren trat die Menses zum ersten Male auf. Von da an hatte sie starke Kopfschmerzen, verbunden mit Schlaflosigkeit, allgemeiner Muskelschwäche, Rückenschmerzen, periodischem Doppelsehen und rascher Entwicklung von Fettleibigkeit. Die Haut wurde trocken und rauh, im Gesicht allmählich dunkel pigmentiert; am ganzen Körper trat starker Haarwuchs auf. Die Pulsfrequenz nahm bedeutend zu und es zeigte sich auch große Neigung zur Haemophilie. Wassermannsche Reaktion war negativ. Die Sella

tursica erschien normal, die Extremitäten waren nicht vergrößert. Der Leib war so stark aufgetrieben wie bei einer Schwangeren und zeigte zahlreiche Striae mit teils bräunlicher Pigmentation, teils purpurroter Färbung. Seit einem Jahr besteht komplette Amenorrhoe. Wenige Wochen nach vorgenommener Operation erfolgte Verminderung der Kopfschmerzen, der Schlaf wurde besser und Patientin nahm 12 Pfund an Gewicht ab.

Fall 6. (Carnot, Dumont, Neurolog. Centralblatt 1903.) Der 36jährige Kranke hatte mit 18 Jahren Lues acquirit. Mit 24 Jahren bekam er ziehende Schmerzen in den unteren Extremitäten, gleichzeitig bemerkte Patient ein intensives Durstgefühl und Polyurie. Mit 29 Jahren stellten sich starke Kopfschmerzen ein. Die Scham-, Achsel- und Barthaare fielen nunmehr rapid aus, die Genitalorgane atrophierten, er wurde impotent und auffallend fett, besonders am Bauch. Die Intelligenz nahm allmählich ab. Die Sella tursica ist normal.

Fall 7. (Ponfick, Zeitschrift f. klin. Med. 1899.) Hier handelte es sich um einen 47jährigen Mann, der vor 13 Jahren anfang, im Gesicht voller und blasser zu werden. Vor 3 Jahren war der allgemeine Status folgender: Die Wangen gedunsen, die Haut auf der Stirn sowie an den Wangen dick und wenig verschieblich, die Kopfhaut vollständig unbehaart, glatt und trocken. Die Barthaare fehlten ganz, der Schnurrbart war nur sehr spärlich. Nach Angabe des Patienten war er vor Beginn seiner Krankheit sehr behaart. Jetzt wird festgestellt, geringe Mimik der Gesichtsmuskulatur, dicke, wenig verschiebliche Haut mit perlmutterartigem Glanz, besonders an Brust und Rücken, spärliche Behaarung der Geschlechtsteile und herab-

gesetzte Intelligenz. Nach Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten trat Besserung ein, die jedoch nicht lange anhielt. Die früheren Symptome stellten sich wieder in erhöhtem Maße ein und Patient kam unter schweren psychischen Demenzererscheinungen ad exitum. Bei der Obduktion wurde hochgradige Atrophie der Schilddrüse, der Hypophysis und der Nebennieren als Hauptbefund erhoben.

Fall 8. (Claude und Gougerot, Comptes rendus de la Soc. de Biologie 1907.) Der 47jährige Patient will bis vor 6 Jahren vollständig gesund gewesen sein. Dann bekam er plötzlich einen Krampfanfall und daran anschließend Nephritis. Die Geschlechtsorgane atrophierten und er wurde vollständig impotent. Gleichzeitig trat starker Haarausfall auf. Nach drei Jahren zeigte sich Asthenie und Verdickung und Trockenheit der Haut; die Schweißabsonderung hörte ganz auf. Bei der Sektion wurde nachgewiesen: Tuberkulose der Lungen, Leber, Nieren und Haut. Der mikroskopische Befund ergab allgemeine Sklerose der Drüsen mit innerer Sekretion.

Fall 9 (v. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen, 1913. 13. Juni). 23 Jahre altes Mädchen. Stets gesund gewesen. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Zwischen 14—19 Jahren regelmäßige Menstruation, dann plötzliches Sistieren bei normalem Genitalbefund. März desselben Jahres erkrankte die Patientin an Influenza und im Anschluß daran Gewichtszunahme von 53,5 bis 62 Kilo, starke Fettauflagerung am Bauche. Geringe Haarentwicklung an der Oberlippe und am Kinn. Die Temperatur schwankt zwischen 36,2—36,7 °. Augenbefund: Bitemporale Farbenhemianopsie. Sella tursica ist beträchtlich vergrößert, namentlich nach unten und hinten.

Wir kommen jetzt zur Beschreibung des hier zu untersuchenden Falles.

Die Patientin ist 24 Jahre alt, ledig. Sie stammte aus Rußland. Angeblich sollen in der Familie viele Verwandtschafts-ehen vorgekommen sein. Die Mutter der Patientin hatte sechs normale Geburten und vier Aborte; seit etwa 5 Jahren leidet sie an Diabetes und periodisch auftretenden Wahnvorstellungen. Der Vater soll in seiner Jugend an epileptischen Krämpfen gelitten haben, von denen sich aber später nichts mehr bemerkbar machte, bis er vor einigen Jahren zu einem ähnlichen An-falle kam, nach welchem er kurze Zeit später plötzlich verstarb. Zwei Geschwister der Patientin sind im Kindesalter an ihr unbekannten Krankheiten gestorben. Die Entwicklung der Patientin selbst soll ganz normal gewesen sein. Sie hat bis zum 16. Jahre das Gymnasium mit mäßigem Erfolge besucht. Ihre Tante versichert, die Patientin habe früher einen schön geformten Körper und eine blendend weiße, zarte Haut gehabt. Von Kinderkrankheiten ist Patientin nichts bekannt, mit acht Jahren machte sie eine Pneumonie durch. In ihrem 17. Jahre klagte sie über häufige und starke Kopfschmerzen. Zwei Jahre später, also vor 5 Jahren, bekam sie plötzlich eine Ptosis des linken Auges, gleichzeitig Doppelsehen. Dieser Zustand hielt etwa eine Woche an, wiederholte sich aber nach ungefähr 2 Jahren und dauerte diesmal einen Monat lang. Es ist jetzt nicht mehr festzustellen, ob es sich damals um eine Oculomotorius- oder um eine Abducenzlähmung handelte. Nach ihren eigenen Angaben sollen in jener Zeit die geistigen Fähigkeiten nicht schlechter geworden sein.

Jetzige Krankheit:

Vor etwa 1½ Jahren fiel es den Angehörigen der Patientin

auf, daß diese allmählich ein starkes Fettpolster und plumpes Aussehen bekam. Sie schien etwas gebückt zu gehen und machte den Eindruck, als ob sie kleiner geworden wäre. Gleichzeitig verlor sie die Menses. Die Kopfhaare gingen ihr stark aus, dafür entwickelte sich ein starker Bartwuchs an Kinn und Oberlippe. Sie selbst klagte über vermehrtes Hunger- und Durstgefühl und über häufiges Urinlassen. Wegen dieser Beschwerden und der auffallenden Veränderungen wurde sie zum Arzt gebracht, der Glykosurie feststellte und die Wassermannsche Reaktion positiv fand. Ob irgend eine spezifische Therapie angeordnet und ausgeführt wurde, ließ sich bei der Aufnahme nicht mehr feststellen.

Status praesens. Die Patientin ist klein und zeigt ein auffallend plumpes Aeußere, das bedingt ist hauptsächlich durch kolossale Fettauflagerung am Abdomen, an Brust und Rücken sowie im Gesicht. Am Bauch bemerkt man zahlreiche breite, rot verfärbte Striae, ein Zeichen der starken Dehnung des subkutanen Bindegewebes. Die Bauchhaut hängt in dicken Falten über die Crista iliaca hinweg, so daß sich an der Umschlagstelle ein leichter Intertrigo entwickelte. Im Gegensatz hierzu stehen die äußerst mageren Extremitäten. Hände und Füße sind im Vergleich zu den übrigen unförmigen Körpermaßen eher klein zu nennen. Verstärkt wird der Eindruck des Plumpen noch durch eine Verkürzung des Rumpfes, die durch eine sehr erhebliche, von den unteren Halswirbeln bis zur Mitte der Lendenwirbelsäule sich erstreckende Kyphose bedingt ist. Am oberen Ende der kyphotischen Verkrümmung prominieren die Wirbel gibusartig. Die gewaltig rasche Veränderung der äußeren Körperformen der Patientin zeigt sich am deutlichsten durch eine Anprobe ihrer noch vor

einem Monat von ihr getragenen Kleidungsstücke, die ihr jetzt erheblich zu lang und um vieles zu eng geworden sind. Auch an der Haut zeigt sich gegenüber dem früheren Zustande eine auffallende Veränderung. Sie ist sehr rauh und schilfrig geworden, besonders an den Armen und Beinen, und zeigt eine blaurotfleckige, marmorierte Pigmentierung. Im Gesicht fällt außerdem eine starke Behaarung der Oberlippe und Wangen auf. Perkutorisch und auskultatorisch läßt sich nichts besonderes feststellen. Der Blutdruck ist im Minimum 100, im Maximum 140. Die Harnmenge ist vermehrt; sie ergibt eine Tagesmenge von ca. 3 Liter. Bei gemischter Kost enthält der Urin ca. 3 % Zucker und Spuren von Albumin. Die Zuckerausscheidung läßt sich durch diätetische Maßnahmen beeinflussen und auf 0,5 bis 0,0 herabdrücken. Die Untersuchung des Nervensystems ergibt folgendes: Die Motilität ist, abgesehen von der allgemeinen Körperschwäche, nicht beeinträchtigt, die Sensibilität normal. Die Sehnenreflexe sind schwer auslösbar und von geringer Intensität. Die Pupillen sind ungleich weit, und zwar die linke weiter als die rechte. Die linke Pupille reagiert nicht auf Licht und nur träge auf Konvergenz, während bei der rechten Pupille der Lichtreflex, wenn auch nicht sehr prompt und ausgiebig, vorhanden ist. Der Augenhintergrund ist beiderseits vollkommen normal. Das Gesichtsfeld für weiß nicht beschränkt, für Farben kann es wegen rascher Ermüdung nicht eindeutig beurteilt werden, scheint aber nicht beeinträchtigt. Die Röntgenaufnahme des Skeletts läßt die oben beschriebene Verbiegung der Wirbelsäule sehr deutlich erkennen. Auffallend, besonders an den Wirbelknochen, ist die äußerst geringe Dichtigkeit des Knochenschattens, der sich von dem Weichteilschatten nur sehr wenig abhebt. Das

Becken erscheint in Form und Größe normal. Eine Schnabelform der Symphyse ist mit Sicherheit auszuschließen. Die Schädelaufnahme ergibt nichts besonderes. Die Sella tursica erscheint zwar etwas weit, doch liegen ihre Dimensionen noch im Bereich der Norm.

Verlauf.

Die nach der Aufnahme angestellte Wassermannsche Reaktion war negativ. Der mehrfach wiederholte Versuch einer Lumbalpunktion mißlang wegen der schweren Deformitäten der Wirbelsäule. Die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen führten zu keinem wesentlichen Erfolg. Patientin erhielt zuerst 5 Wochen lang zweimal wöchentlich intramuskuläre Injektion, und zwar 0,5 einer 10 %igen Lösung von Hydr. salicyl. Der Zuckergehalt der Patientin konnte durch eine entsprechende Diät schnell herabgesetzt werden. Sie erhielt täglich: 60 g Schinken, 60 g Speck, 80 g Butter, 2 Eier, 100 g Kartoffelpuree, 100 g Kalbfleisch, 25 g Grahambrot, 50 g weißen Käse, 50 g Käse. Da Patientin aber verbotener Weise sich Süßigkeiten zu verschaffen wußte, sind plötzliche Steigerungen auf 1,8—2,5 % häufig zu verzeichnen. Nach den wenig günstigen Ergebnissen der Hydr. Salicyltherapie verabreichte man der Patientin einige Wochen lang dreimal täglich eine Hypophysentablette (0,5 g). Jetzt nahm ihr Gewicht etwas ab. Eine spätere mehrwöchentliche Behandlung mit Phosphorlebertran führte zu keinem Ziel, ebensowenig war ein merkbarer Erfolg auf die Darreichung von Thyreodin ($2 \times 0,1$ Tablette pro die) und desgleichen auf Ovarientabletten zu verzeichnen. Das Benehmen der Patientin, das schon bei der Aufnahme nicht als das einer Normalen charakterisiert werden

konnte, wurde im Laufe der Zeit immer kindischer und war zuletzt sogar imbecil zu nennen. Seit Monaten meist glücklich und heiter, lacht viel, geht stundenlang im Garten laut singend um ein und dieselbe Bank herum, obgleich sie selbst eine Uhr hat, fragt sie jeden Vorübergehenden nach der Zeit. Auch im ethischen und ästhetischen Handeln ist ein Defekt vorhanden. Sie ist unsauber beim Essen, gelegentlich läßt sie Stuhl und Urin unter sich gehen. Sie fühlt keinerlei Hemmungen, im Garten, wo auch männliche Patienten sich aufhalten, ihre Bedürfnisse zu verrichten. Mitte August, nach etwa viermonatlichem Aufenthalt in der Klinik, traten plötzlich an beiden Unterschenkeln zehnpfennig- bis dreimarkstückgroße Hautblutungen auf. Einige Tage später bildete sich in der rechten Achselhöhle ein kleiner Furunkel, der aufging und wenig Eiter entleerte. Gleichzeitig waren zwei mit Eiter gefüllte Blasen unterhalb der linken Mamma zu bemerken, die inzidiert und verbunden wurden. Kurze Zeit darauf schwellen die Drüsen der rechten Achselhöhle an, zeigten bald deutliche Fluktuation und starke Druckempfindlichkeit und mußten ebenfalls inzidiert werden, wobei sich reichlich grünlichgelber Eiter entleerte. Temperatursteigerungen traten nicht auf. Nach 6 Wochen, am 1. 11. 12, klagte Patientin über Schmerzen im Bauch. Am nächsten Tage wurde eine Erysipel der Bauchhaut festgestellt, die von Erysipel ergriffenen Striae der Bauchhaut nahmen allmählich eine gangränöse Verfärbung an, die fortschreitend bis zur Brust aufstieg und sich unten bis zu den Inguinalfurchen verbreitete. Patientin war sehr erregt und klagte über Schmerzen im ganzen Körper. Die Inzision eines neuen, unterhalb des Angulus scapulae sitzenden Furunkels führte zu einer derben, stark infiltrierten, rötlich blau gefärbten, schmerzhaften

Schwellung, die ca. zwei Handteller groß war. Am Abend des 3. XI. trat zunehmende Herzschwäche ein, die Temperatur stieg steil an, der Puls wurde klein und frequent, dabei zeigte die Kranke große psychische und motorische Unruhe. Am Morgen des 4. XI. kam sie ad exitum.

Der Obduktionsbefund war folgender:

Kleine weibliche Leiche in leidlich gutem Ernährungszustande. Das Fettpolster der Mammae und des Abdomens ist sehr stark. Die Haut hat eine schmutzig grauweiße Farbe, an den Extremitäten fanden sich zahlreiche blaue oder blaurote Flecken, über der Brust und dem Abdomen ist die Haut fleckenhaft gerötet, stellenweise haben sich Blasen gebildet, die teils mit rötlicher, wässriger Flüssigkeit angefüllt, teils geplatzt sind, so daß die intensiv gerötete Cutis frei zu Tage liegt. Der Thorax ist faßförmig, das Becken sehr breit. Die Extremitäten sind im Vergleich zu dem Rumpf sehr grazil, das Schädeldach ist symmetrisch gebaut, die Nähte sind sichtbar. Die Dicke des Schädels schwankt zwischen 4—6 mm. Die Tabula interna ist im Vergleich zur Externa sehr dünn, die Diploae bis zu 2 mm breit und dunkelrot. Die Dura ist mäßig frei gespannt, der Längsblutleiter ist leer. Die übrigen Sinus sind reichlich mit dunkelrotem, flüssigem Blut gefüllt. Die Epiphyse ist länglich, etwa bohngroß, von ziemlich derber Konsistenz und bräunlicher Farbe. Die Hypophyse entspricht in ihren Dimensionen der Norm, fühlt sich jedoch sehr fest an und ist mit der Umgebung ziemlich stark verwachsen. Sonst ist am Gehirn nichts pathologisches zu bemerken.

Von der Thymusdrüse sind noch ziemlich reichliche Reste vorhanden. Die beiden Seitenlappen der Thyreoidea erreichen kaum Walnußgröße und sind dunkelrot. Auf der Schnittfläche

tritt die Läppchenzeichnung deutlich hervor. Das Herz ist etwa $1\frac{1}{2}$ mal so groß wie die Faust der Leiche und nach oben und etwas nach links verdrängt. Der Herzbeutel ist mit starkem Fettpolster bedeckt. Das subepicardiale Fettgewebe ist sehr stark entwickelt. Die Muskulatur ist braungelb. Die Dicke der rechten Ventrikelwand beträgt 5 mm, die der linken 12 mm. Das Parenchym hat trübes Aussehen und ziemlich feste Konsistenz. Das Brustbein, ebenso die Rippen, sind sehr leicht mit dem Messer schneidbar und brüchig. Beim Querschnitt sieht man große Lücken und nur zarte Knochenbälkchen. Bei Eröffnung des Abdomens fällt die Dicke des Fettpolsters auf, das an einzelnen Stellen bis zu 5 cm beträgt. In auffallendem Gegensatz dazu steht die schwache, wenig ausgebildete Muskulatur. Das Parenchym der Leber ist rotgelb, im Zentrum der Läppchen sieht man einen gelben Hof, die Konsistenz ist sehr weich und schlaff. Fingereindrücke bleiben bestehen. Die Nieren sind in ein sehr dickes Fettpolster eingebettet. Das Parenchym ist sehr welk, die Rinde hat gelbrote Farbe, trübes Aussehen und eine Breite von etwa 9 mm. Die Nebennieren ($0,5 \times 4 \times 0,9$ cm) sind in ein dickes Fettpolster eingebettet. Die Zeichnung der Schnittfläche ist deutlich. Die Rinde ist gelb und das Mark dunkelgrau; in der Intermediärzone sieht man zahlreiche kleine, rotgefärbte Pünktchen. Das Pankreas ($15 \times 4 \times 2,5$ cm) ist von dickem Fett umhüllt. In diesem Fettgewebe sind hier und da weißgelbe, undurchsichtige Flecken zu bemerken. Die Pankreasläppchen, namentlich des Kopfes, aber auch des Schwanzes, sind durch starke Fettgewebszüge weit auseinander gedrängt, so daß sie stellenweise inselartig von Fettgewebe umgeben sind. Sowohl das eigentliche Parenchym als auch die Inseln zeigen nichts von der

Norm Abweichendes. Das Mesenterium ist ebenfalls fettreich. Der Uterus ist normal. An den Ovarien ($3 \times 2 \times 0,5$ cm) sieht man vereinzelte Corpora fibrosa, jedoch keine Graaf'schen Follikel! Die Schnittfläche hat grauweißes Aussehen.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Hypophyse*: Stark verengerte vordere Lappen (man sieht etwas von Colloidkugeln), hydrotrophische Hinterlappen und in intermediärer Substanz mehrere Cysten.

Thyreoidea: Sie zeigt erweiterte Drüsenkanäle und ist sehr kolloidreich. Epithelkörperchen: Man sieht strotzend gefüllte Blutgefäße und zahlreiche Blutungen, so daß sich über die Einzelheiten, namentlich über die Vermehrung der oxyphilen Zellen nichts Bestimmtes sagen läßt. Knochen: Die Knochenbälkchen sind stark atrophisch. Epiphysen: Sie zeigen keine Veränderungen. Leber: Sie zeigt starke Fettinfiltration, entsprechend der allgemeinen Adipositas.

Nieren: Sie zeigen herdförmige, granulierte Bezirke und ihre Rinde anscheinend frische Entzündungsprozesse mit Bindegewebsneubildung. Nebennieren: Sie sind kavernös erweicht; die Marksubstanz und die Rindenzellen sind in guter Anordnung und Entwicklung, die Markzellen sind leicht bräunlich verfärbt. Pankreas: Es zeigt starke Lipomatosis und mäßige Vermehrung des Bindegewebes; die Langerhansschen Inseln sind nicht besonders zahlreich und nicht verändert.

Ovarium: Sie zeigen außerordentlichen, fast vollständigen Schwund der primordialen Follikeln und ein Fehlen

* An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor C. Bender für die Erklärung des Obduktionsbefundes meinen herzlichen Dank abzustatten.

der übrigen Reifungsbilder, dagegen zeigen die Follikel sehr häufig Atresie und zystische Degeneration.

Wenn schon der klinische Befund bei unserer Patientin mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Erkrankung der Hypophyse schließen ließ, so findet sich auch im Obduktionsbefund nichts, was dieser Vermutung widersprechen könnte. Allerdings lag die häufigste Ursache einer derartigen Erkrankung, ein Tumor, nicht vor, worauf uns schon zu Lebzeiten der Patientin der negative Augenbefund, der Mangel einer bitemporalen Hemi-anopsie oder einer Gesichtsfeldeinschränkung überhaupt, und der Mangel einer Veränderung des Opticus und der negative Befund der Röntgenuntersuchung hinwies. Daß die Hypophyse bei der Autopsie eine normale Größe zeigte, schließt keineswegs eine Vergrößerung derselben in einem gewissen Stadium der Krankheit aus.

Nach S c h m i e r g e l d tritt unter dem Einfluß von chronischen Schädigungen anfangs eine Vergrößerung und Hypersekretion der Hypophyse und erst sekundär eine Schrumpfung und Hyposekretion ein. Gestützt wird diese Hypothese durch eine Arbeit von E r d h e i m und S t u m m e , in der nachgewiesen wird, daß die Hypophyse sich während der Schwangerschaft besonders in ihrem drüsigen Teil vergrößert, wodurch nach Ansicht dieser beiden Autoren das Gedunsensein des Gesichts, die wulstigen Lippen und die Vergrößerung der Hände und Füße der Schwangeren sich erklären lassen. Ob sich bei unserer Patientin derartige Vorgänge abgespielt haben, kommt vorerst nicht in Betracht, da auch so die Diagnose Hypophysenerkrankung sichergestellt ist. Es ergibt sich nun die Frage, zu welcher von den drei bekannten und von verschiedenen Autoren beschriebenen Hypophysenerkrankungen

unser Fall zu rechnen ist. Die Beantwortung dieser Frage ist nicht ganz einfach, aus dem Grunde, weil allen dreien gewisse Merkmale gemeinsam sind. So finden wir bei unserer Patientin die Symptome des Kopfwehs, der Mattigkeit, der Sehstörung, des Auftretens einer rauhen Stimme und anormalen Behaarung; alles Dinge, wie sie auch in dem von *Stumme*, welcher Acromegalie diagnostizierte, beschriebenen Falle vorhanden waren. Der zweite, von *Stevens* vorgestellte Fall von Acromegalie zeigte ebenfalls: Kopfschmerz, Sehstörungen und anormale Behaarung, außerdem aber Pigmentation und vollständige Amenorrhoe, was wir auch bei unserer Patientin feststellen konnten. Wenn wir versuchen, diese klinischen Befunde in Einklang zu bringen mit den Ergebnissen der Obduktion, so lassen sich wohl einige Anomalien finden, die dafür verantwortlich gemacht werden können. Die Veränderungen an den Ovarien erklären die Amenorrhoe, die starke Behaarung an den Oberlippen und Wangen, das Rauherwerden der Stimme und die Mattigkeit, während die dunkle, zum Teil marmorierte Pigmentierung der Haut auf den anormalen Befund der Nebennieren zurückzuführen ist. Trotzdem wäre es aber vollständig unrichtig, auf eine acromegalische Erkrankung zu schließen, da dafür 1. das Hauptsymptom, die Vergrößerung der Extremitäten und der akralen Teile des Gesichts, fehlt, und daß 2. unsere Kranke noch eine Reihe anderer Merkmale bietet, die berücksichtigt werden müssen. Mit dem Ausschluß der Akromegali fehlt auch nach den Untersuchungen von *Aschner*, *Benda* und *Biedel*, die gegenwärtig als maßgebend gelten, die Annahme einer Hyperfunktion der Hypophyse. Von den Symptomen, die durchaus nicht in das Bild einer akromegalischen Erkrankung passen, zeigte die Patientin vor allem

eine stetig zunehmende hochgradige Fettleibigkeit, dann auch trophische Störung der Haut. Diese beiden Merkmale, in Verbindung mit den schon geschilderten, nicht eindeutigen Anzeichen, weisen mit Entschiedenheit auf eine Erkrankung der Hypophyse hin, die aus einer Hyposekretion resultiert. Es käme hier die *Dystrophia adiposo genitalis* und *Insufficiencia polyglandularis* in Betracht. Da diesen beiden Erkrankungen die gleiche Ursache, „Hypopituitarismus“, zugrunde liegt, und infolgedessen eine Reihe von Uebergangsformen beider Arten auftreten, so ist die Entscheidung, um welche Form es sich im gegebenen Falle handelt, hauptsächlich intra vitam äußerst schwierig. Gestützt auf den vorliegenden Obduktionsbefund sind wir jedoch in der Lage, mit größter Wahrscheinlichkeit eine zutreffende Diagnose zu stellen.

Wenden wir uns den von *Buchowski* beobachteten Fällen von *Dystr. adiposo genitalis* zu, so finden wir einen Symptomenkomplex, der mit dem polyglandulären Syndrom der von *Gusching*, *Carnot*, *Dumont*, *Claude*, *Gougerot*, *Pomfick* beschriebenen Fälle große Ähnlichkeit hat. Dort wie bei verschiedenen der letzteren haben wir die Erscheinungen von: Kopfschmerz, Muskelschwäche, Trockenheit der Haut, anormale Behaarung, und vor allem Atrophie der Genitalien und Fettleibigkeit. Auch unsere Patientin bot alle diese Anzeichen. Demnach gibt dieser Befund keinen Anhaltspunkt zur Beantwortung unserer Frage; es liegen jedoch verschiedene Gründe vor, die uns veranlassen, den Typus Fröhlich hier auszuschließen. Diese liegen vor allem in dem gänzlichen Fehlen einiger wesentlicher Merkmale der *Dystr. adiposo-genitalis*. So konnte weder ein infantiler Habitus noch Hypoplasie des Genitales festgestellt werden, und vor allem

fanden sich keinerlei Symptome eines Hirntumors, die auf eine Lokalisation in der Hypophysegegend hingewiesen hätten. Da unser Fall auch in dieser Beziehung mit den Fällen von Cushing, Ponfick u. a. übereinstimmt, so sind wir schon deswegen berechtigt, unser Krankheitsbild mit jenem zu identifizieren. Als weiteres Argument kommt nun aber noch dazu, daß sich bei unserer Pat. einige Merkmale konstatieren ließen, die in dem von Buchowski beobachteten Falle nicht vorlagen, dagegen in den vier dem unseren analogen Fällen zum Teil gefunden wurden. So schildert uns Ponfick eine merkliche Abnahme der Intelligenz. Das gleiche finden wir im Falle Carnot und Dumont; hier kommen aber noch zwei Symptome hinzu, die auch bei uns neben der Demenzerscheinung zu beobachten waren, die Symptome von Durst und Polyurie. Was jedoch bei unserer Patientin das klinische Bild noch besonders charakterisiert, ist das Auftreten von Diabetes mellitus. Wie wir aus der Literatur ersehen, ist von vielen Autoren ein Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus und einer Hypophysenerkrankung angenommen worden (Weber, O. Großgreisfeld). Seltener wurde Diabetes mellitus (Link) mit einer solchen in Beziehung gebracht. Wenn wir uns fragen, worin die Ursache dieser verschiedenen Störungen zu suchen ist, so liegt die Annahme nahe, daß für den Diabetes mellitus eine Erkrankung des Pankreas, und für die Intelligenzabnahme eine solche der Thyreoidea verantwortlich zu machen ist, ebenso wie die früher erwähnte Pigmentation und Amenorrhoe auf Funktionsstörungen von Nebennieren bzw. Ovarien zurückzuführen sind. Da genaue klinische Beobachtungen und anatomische Untersuchungen über die Wechselbeziehungen der Organe mit innerer Sekretion noch nicht in

genügender Anzahl vorliegen, so läßt es sich schwer entscheiden, ob diese Störung der Sekretion bzw. Funktion der anderen Blutgefäßdrüsen eine sekundäre ist, d. h. ein Folgezustand der Hypofunktion der Hypophyse, oder ob einzelne Symptome durch einen primären Funktionsausfall der betreffenden Drüse bedingt sind. Was den anatomischen Befund betrifft, so ist oben ausgeführt worden, daß er einige Belege für die Symptome bietet, die den drei Erkrankungsformen der Hypophyse gemeinsam sind. Jedoch kann er auch differentialdiagnostisch herangezogen werden, da durch verschiedene Einzelheiten die Feststellung einer Insufficiencia polyglandularis erhärtet wird. In dieser Beziehung ist zu nennen, daß die kleine Hypophyse von harter Konsistenz und mit der Umgebung fest verwachsen war. Ferner lag eine Lipomatosis und eine damit verbundene mehr oder weniger geringe Degeneration sämtlicher Drüsen vor. Von besonderer Wichtigkeit erscheint es, die bei unserer Patientin vorliegende kyphotische Verkrümmung der Wirbelsäule im Zusammenhang mit dem Obduktionsbefund zu erwähnen. Intra vitam konnte sie als ein sekundäres Symptom erscheinen, wenn wir sie mit den Veränderungen der Belastung durch die übermäßige Fettentwicklung erklärten. Der anatomische Befund aber zeigt uns eine deutlich ausgesprochene Osteoporose, und wir sind geneigt, dies in direkten Zusammenhang mit Hypophysenerkrankung zu bringen. Mithin wäre die kyphotische Verkrümmung zurückzuführen auf die Veränderungen der Knoten infolge des Hypopituitarismus. Ein analoger Fall ist bis jetzt noch nicht beschrieben worden und es kann diese Theorie nicht als feststehend behauptet werden.

Als prädisponierende Momente für Hypophysenerkrankun-

gen kommen in Betracht: psychisches und physisches Trauma, neuropathische Konstitution der Eltern (Krämpfe), Alkoholismus, verschiedene Infektionskrankheiten, so z. B. Influenza, und vor allem Lues. Was unsere Patientin betrifft, so liegen keine gravierenden Momente vor, die mit voller Deutlichkeit für eine der genannten Ursachen sprechen würden. Möglich ist es immerhin, daß die häufig vorkommenden Verwandtschaftsehen in der Familie der Patientin eine gewisse Rolle gespielt haben. Jedenfalls machen die Krämpfe, an denen der Vater eine Zeit lang litt, sowie die intermittierend auftretenden Wahnvorstellungen der Mutter eine neuropathische Konstitution der Patientin wahrscheinlich, wenn auch objektive Zeichen bei ihr nicht gefunden wurden. Auch der Verdacht, eineluetische Infektion sei der Ausgangspunkt der Erkrankung gewesen, ist in gewisser Beziehung berechtigt, da Patientin zweimal Symptome von Augenmuskellähmungen darbot und auch Pupillenerscheinungen zeigte, die darauf hinwiesen. Weitere Anhaltspunkte hierfür konnten aber nicht gefunden werden, da eine Lumbalpunktion wegen der starken Kyphose unmöglich war und die Wassermannsche Reaktion sich als negativ erwies. Auch die eingeleitete Therapie brachte keine weitere Aufklärung; die antiluetische Kur blieb, wie schon erwähnt, ohne jeden Erfolg, und die verabreichten Drüsenpräparate ergaben nur vorübergehende leichte Besserung. Ein in anderen Fällen noch in Betracht kommender chirurgischer Eingriff kam hier wegen gänzlichen Fehlens von Tumorensymptomen nicht in Frage.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, dem hochverehrten Herrn Geheimrat Professor Dr. H i s für die gütige Anregung zu dieser Arbeit, dem hochverehrten Herrn Geheimrat Professor Dr. O r t h für die gütige Ueberlassung des Obduktionsbefundes, und Herrn Oberarzt Dr. M a a s e für den Hinweis auf die erforderliche Literatur sowie für die lebenswürdige Hilfsbereitschaft bei Ausführung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- B. Aschner: Arch. f. Gynäkologie 1912.
Axenfeld: Deutsche med. Woch. 1903.
Barthels: Zeitschr. f. Augenkl. 1906.
Benda : Archiv für Pathologie 1900.
— Deutsche med. Wochenschr. 1901.
Berthold: Pflügers Archiv für die Physiologie 1849.
Claude Bernard: La science expérimentale. Paris 1890.
Biedl: Innere Sekretion. Wien 1910.
Birnbaum: Zeitschr. für allgem. Physiologie 1908.
L. Borchardt: Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilkunde.
III., 1909.
Brown-Sequard: Archiv de Phys. normale et path. 1889.
Buchowski: Deutsche med. Woch. 1909.
Carnot et Dumont: Neurolog. Centralblatt 1903.
Claude et Gougerot: Comptes rendus de la Soc. de Biologie
1907.
Claude et Schmiergeld: Comptes rendus de la Soc. de Biologie
1908.
Charcot: Progrès médical 1890.
Cushing: The Hypophysis cerebri. 1910.
Erdheim u. Stumme: Zieglers Beiträge 1909.
Hédon: Archiv de Physiologie norm. et pathol. 1891.
Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen 1913. 14. Juni.
Fischer: Wiesbaden 1910. Verlag Bergmann.
Fröhlich: Wien. klin. Rundschau 1901.
Kocher: Korrespondenz Schweiz. Aerzte 1895.

- Laigne-Levastine: Gazette des Hôpitaux 1908.
— Semaine médicale 1908.
Link: Jahrbuch für Psychiatrie 1910.
Lépine: Deut. Archiv f. klin. Med. 1907.
Lucien et Parisot: Comptes rendus de la Soc. de Biologie 1908.
Pierre Marie: Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière 1888.
Mering: Zeitschr. f. klin. Med. 1889.
Minkowski: Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmokol. 1893.
Melchior: Ergebnisse der Chirurgie u. Orthopädie 1911.
Nonne: Deut. Zeitschr. für Nervenheilkunde.
Ponfick: Zeitschr. f. klin. Med. 1899.
Renon et Delille: Soc. médicale des Hôpitaux. 1908.
P. Sainton: L'Encéphale. 1906.
Sajoux: Gazette des Hôpitaux 1908/10.
Soca: Nouv. Icon. de la Salpêtrière 1900.
E. Stumme: Arch. f. klin. Chirurgie 1908.
Stevens: Brit. med. journ. 1903.
Zack: Wien. klin. Rundschau 1904.
-

Lebenslauf.

Ich bin den 6. April 1888 in Pawlograd (Rußland) als Kaufmannstochter mosaischer Konfession geboren. Im Jahre 1897 betrat ich das Mädchengymnasium zu Simferopol, wo ich im Jahre 1907 mein Studium vollendete. Im Frühjahr 1907 absolvierte ich das Examen in Latein. Im Herbst 1907 betrat ich die medizinische Fakultät der Universität zu Genf, wo ich sechs Semester blieb. Im Jahre 1911 kam ich nach Berlin, wo ich an der medizinischen Fakultät mein Studium vollendete.

Während meiner Studienzeit hörte ich Vorlesungen bei den Herren Professoren:

In Genf: Chodat, Eternod, Geye, Laskowski, Pictet, Prevost, Yung.

In Berlin: Blumreich, Bonhoeffer, Brugsch, Bumm, Flügge, Heffter, Heubner, His, Joachimsthal, Killian, Kraus, Krückmann, Külbs, Lesser, Meyer, Michaelis, Orth, Passow, Schultz.

